FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1910 — N° —

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 13 Janvier 1910, à 1 heure

PAR

Marcel CANTENOT

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE EXPÉRIMENTALE, CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

DE

Certaines Néphrites Médicamenteuses

Président : M. PIERRE MARIE, *professeur*

Juges : MM. A. ROBIN, *professeur*
GILBERT BALLET, *professeur*
CARNOT, *agrégé*

PARIS
IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MEDECINE
HENRI JOUVE, Editeur
15, Rue Racine, 15

1910

Faculté de Médecine de Paris

LE DOYEN	M. LANDOUZY
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	GARIEL
Chimie organique et Chimie générale	GAUTIER
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	BOUCHARD
Pathologie médicale	BRISSAUD DEJERINE
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE
Anatomie pathologique	Pierre MARIE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	HARTMANN
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	GILBERT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	HAYEM DIEULAFOY DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND
Clinique chirurgicale	DELBET QUENU RECLUS SEGOND
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN
Clinique d'accouchements	PINARD BAR RIBEMONT-DESSAIGNES
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN

Agrégés en exercice

MM.

AUVRAY	CUNEO	LAUNOIS	NOBECOURT
BALTHAZARD	DEMELIN	LECENE	OMBREDANNE
BRANCA	DESGREZ	LEGRY	POTOCKI
BEZANÇON (F.)	DUVAL (P.)	LENORMANT	PROUST
BRINDEAU	GOSSET	LOEPER	RENON
BROCA (A.)	GOUGET	MACAIGNE	RICHAUD
BRUMPT	JEANNIN	MAILLARD	RIEFFEL
CARNOT	JEANSELME	MARION	SICARD
CASTAIGNE	JOUSSET (A.)	MORESTIN	ZIMMERN
CLAUDE	LABBE (M.)	MULON	
COUVELAIRE	LANGLOIS	NICLOUX	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que es opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

Faible témoignage de reconnaissance.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE MARIE

Avant de terminer nos études médicales, nous tenons à apporter à nos maîtres dans les hôpitaux le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Nos remerciements iront tout d'abord à nos maîtres de l'Ecole de Médecine de Dijon, qui nous ont initié à la médecine.

Le Dr Deroye, directeur de l'Ecole, nous a toujours témoigné un bienveillant intérêt.

Nous adresserons des remerciements particuliers au Dr Dubard, qui savait nous attirer à ses intéressantes et savantes cliniques, par son humeur toujours accueillante. Il nous a, en toutes occasions, donné les preuves d'une amitié paternelle, et nous lui en garderons une éternelle reconnaissance.

Nous ne saurions oublier nos maîtres dans les hôpitaux de Paris, MM. les professeurs Bar et Albarran.

A l'hôpital de Versailles, M. le Dr Laurent nous a accueilli avec bienveillance dans son service et nous le remercions vivement de l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter.

Nous adresserons tout naturellement à celui qui nous a inspiré cette thèse un sincère témoignage de gratitude : le docteur Robinson, en effet, dont l'activité scientifique, si féconde, ne s'est pas exercée

dans le seul domaine anatomique, a bien voulu nous faire partager le fruit de ses recherches.

Nous remercierons tout particulièrement notre camarade Lemoine, préparateur à la Sorbonne, qui nous a prêté un concours éclairé pour faciliter nos recherches histologiques.

Notre ami Saunier, interne à l'hôpital de Versailles, fut pour nous un collaborateur précieux ; il a contribué dans une large mesure à la rédaction de cet ouvrage et nous lui en témoignons toute notre reconnaissance.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

Expérimentale Clinique et Thérapeutique

DE CERTAINES

Néphrites Médicamenteuses

AVANT-PROPOS.

Nous avons l'intention dans cette thèse de contribuer dans une faible mesure à éclaircir un point de la thérapeutique des néphrites épithéliales. Ce sont en effet des maladies contre lesquelles on est trop souvent désarmé ; on essaye de prévenir les accidents d'urémie auxquels elles aboutissent par des régimes dont l'utilité n'est pas contestable, mais qui, malheureusement, ne sont pas suffisants pour traiter l'urémie franche. Il faut à ce moment une médication énergique ; il faut à tout prix amener la débâcle urinaire libératrice, et les diurétiques utilisés dans ce cas, les révulsifs, la saignée, ne sont souvent pas suffisants.

M. Lancereaux depuis longtemps déjà avait préconisé la teinture de cantharides ; M. Robinson au Congrès de Milan, 1909, (*Semaine Médicale*, p. 502), apportait des observations nouvelles au sujet d'un médicament qu'il avait expérimenté. Nous avons repris leurs expériences et nous croyons pouvoir montrer que ces substances, loin d'avoir une action nocive sur le rein, comme on est tenté de le croire, peuvent parfois être de la plus haute utilité.

Après un chapitre préliminaire où nous résumerons les théories actuelles sur le mode de sécrétion du rein, nous étudierons successivement l'action des différentes substances qui nous intéressent sur un animal sain ; nous verrons ensuite quelles modifications elles déterminent sur un rein pathologique, puis nous les interpréterons et nous essayerons de démontrer l'action bienfaisante qu'on peut en retirer, quand on sait les donner à propos et avec mesure.

CHAPITRE PREMIER

PHYSIOLOGIE NORMALE DU REIN

Le rein, chargé d'éliminer hors de l'organisme les substances de déchet qui ne sauraient demeurer en lui sans porter atteinte à sa vitalité, s'acquitte de cette fonction essentielle par le jeu incessant et complexe de certains de ses éléments : tube contourné, tube spinal de Schachowa, la branche ascendante de Heule.

Mais, s'il est classique d'admettre qu'à ceux-ci est bien dévolue la fonction sécrétoire, l'unanimité des auteurs ne se rallie pas à une manière de voir unique, lorsque l'on envisage le mécanisme par lequel cette fonction s'accomplit à leur niveau.

Et puisque notre intention est d'étudier les modifications subies par ces éléments sous l'influence de certaines substances, et les variations de l'activité secrétoire qui s'en suivent, il nous a paru intéressant de passer en revue les diverses conceptions qu'on a pû s'en faire (1).

---

1. Nous avons mis largement à contribution la thèse de Lelièvre, Paris, 1905, pour établir ce chapitre préliminaire de notre travail.

L'urine est le produit de l'activité de la cellule rénale : celle-ci, en effet, n'a pas un rôle passif dans la sécrétion urinaire qu'il est impossible de réduire à un simple acte dynamique résultant de déterminations plus ou moins complexes, mais d'ordre purement physique ou chimique.

Les cellules rénales ne subissent pas la sécrétion, elles la créent, à l'aide d'un travail intelligent en ce sens qu'il y a élaboration, ce qui implique sélection ; et fait qu'elles méritent qu'on leur reconnaisse une personnalité définie.

Reste à savoir dans quel sens s'exerce cette activité des cellules rénales. Tend-elle à la résorption, ou bien au contraire vers l'excrétion ? Certains auteurs en effet (Magnus, Ruschaupt, Basber, Cushny, Haber) avaient constaté que certaines substances portées au contact des cellules rénales, en leur faisant suivre un sens inverse de celui parcouru par les produits éliminés normalement, étaient résorbées par ces cellules qui s'en imprégnaient plus ou moins : ils en concluaient que le rôle dévolu aux épithéliums tapissant ces conduits urinaires extraordinairement longs et sinueux, que sont les tubes urinaires, était d'entreprendre la concentration du liquide brut filtré au niveau du glomérule, liquide qui ne devenait de l'urine qu'après avoir subi cette action particulière, parfaitement assimilable à celle de l'épithélium intestinal vis-à-vis des matériaux qui circulent à son contact (Cushny).

Et à ce propos, signalons la conception très spéciale

qu'on est obligé de se faire des agents diurétiques, si l'on veut rester en concordance avec cette théorie : loin d'exciter l'activité cellulaire, ce que l'on serait tenté de croire lorsque l'on constate de la polyurie à la suite de leur emploi, l'on est obligé d'admettre une action paralysante de leur part sur ces mêmes cellules, puisque la polyurie ne saurait être que le fait d'une résorption insuffisante. Nous verrons plus loin lorsque nous étudierons la manière dont se comportent les épithéliums du rein vis-à-vis des diurétiques, combien cette opinion est difficilement admissible.

Sans compter que les objections ne font pas défaut à une pareille manière de voir ; les substances dont on s'est servi dans ces expériences en effet, sont très spéciales et le fait qu'elles sont résorbées n'est pas plus concluant en faveur de la résorption, fonction normale du rein, que celui de les voir s'éliminer avec une facilité plus ou moins grande n'est une mesure fidèle de la perméabilité rénale pour les partisans de la théorie de l'excrétion.

Enfin, l'existence de reins aglomérulés et de tubes urinifères terminés en cul-de-sac est un dernier argument en faveur de la notion du rein glande.

L'expérience classique de Nusbaum utilisant la disposition particulière de l'irrigation du rein par deux systèmes vasculaires indépendants, glomérulaire d'une part, tubulaire de l'autre, chez la grenouille, permit à celui-ci de mettre en évidence l'au-

tonomie de la fonction sécrétoire au niveau des tubes.

En outre, les recherches de Huot sur les poissons lophobranches, dont les reins sont dépourvus de glomérules, puis l'existence de tubes agglomérulés constatés chez les téléostéens et les ophidiens, viennent encore à l'appui de la théorie qui attribue exclusivement aux épithéliums tubulaires la propriété d'éliminer après élaboration, les déchets d'un organisme.

Les résultats mémorables des expériences de Heidenhain permirent à celui-ci d'établir d'une manière indiscutable la part qui revient à chacun des deux éléments du rein, glomérules et tubes, dans l'acte sécrétoire. On sait qu'il utilisa dans ce but l'indigo-sulfate de sodium, qui, par sa localisation constante au niveau des canalicules à l'exclusion des glomérules, fit voir l'importance dévolue aux épithéliums tubulaires.

Plus récemment, Policard, dans sa thèse de Lyon (1903-1904), a repris d'une façon très complète ce mode d'expérimentation et il dit, que jamais, si l'on a su prendre les précautions propres à assurer la validité de l'expérience, l'on ne retrouve de traces de matières colorantes au niveau de la capsule de Bowmann.

Celles-ci se cantonnent exclusivement dans le tiers interne des cellules des tubes urinifères et cela que l'on opère sur le vivant ou *in vitro*.

Seuls les épithéliums du tube contourné, de la

branche ascendante de Henlé, de la pièce intermédiaire de Schveiger-Seidel montrent des enclaves fixant les matières colorantes. Il en conclut que c'est à ce niveau et par leur seule activité qu'a lieu l'élimination de ces matières, qui, diluées dans le sang, après avoir été ingérées, sont sélectionnées par le rein : celui-ci les arrête au passage les accumulant en quelque sorte au niveau des éléments dont nous avons parlé, pour les chasser ensuite, hors de l'organisme qu'elles encombrent.

Ceci dit, il est naturel de distinguer deux segments nettement délimités dans le système tubulaire tout entier et, appeler urinipares, le tube contourné, le tube spiral de Schaschowa et la branche ascendante de Henlé, réservant la dénomination d'urinifères au canal d'union et aux tubes de Bellini, les uns se chargeant de la sécrétion elle-même, les autres remplissant surtout le rôle de vecteurs des produits sécrétés.

Les analogies nombreuses entre la structure des éléments histologiques de la portion urinipare et les formations glandulaires, les caractères physiologiques propres à celles-ci et retrouvés sur les épithéliums tubulaires (Policard, Nussbaum, Regaud Schultze, Dalous et Serre), enfin, l'expérimentation, donnèrent tout lieu de croire qu'il y avait autre chose qu'un filtre dans le rein comme le prétendait Ludwig, et permirent de dire que les cellules des tubes urinipares sécrètent à la manière d'une véritable

glande dont elles ont la signification morphologique.

Mais, quel est ce mécanisme ?

Il y a diverses sortes de glandes, et, quoique tendant au même but, deux glandes de nature différente peuvent réaliser un même résultat, la sécrétion, par des moyens différents suivant un mécanisme dissemblable.

La cellule rénale, avons-nous dit, s'assimile les substances de déchet, leur fait subir certaines transformations utiles, puis, les rejette dans le flot urinaire qui les emporte au dehors.

Or, s'il est vrai qu'en ce qui concerne la fixation, la préhension de ces substances par les cellules excrétrices, il n'y a pas matière à discussion, il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit de déterminer ce qui se passe au niveau des cellules rénales au moment précis où elles se déchargent des matériaux qu'elles avaient accumulées en vue de leur expulsion.

On peut ramener à deux groupes les diverses conceptions que l'on s'est faites de l'excrétion exocellulaire suivant la forme des produits excrétés.

On a distingué l'excrétion afigurée et l'excrétion figurée.

La première, peut encore se comprendre de diverses façons suivant le mécanisme d'après lequel elle se fait : théorie de la dyalyse, théorie mécanique, théorie des accumulateurs ou vacuolaire.

La seconde, peut se partager en deux grandes divi-

sions : la théorie-vésiculaire ou mérocrine, la théorie paucellulaire ou holocrine.

A. — *Excrétion afigurée.*

1° *Dyalyse.* — Pour les partisans de cette théorie les produits d'élimination filtrent au travers de la cuticule striée sans entamer l'intégrité de celle-ci suivant les lois de la dialyse.

L'on a discuté cette manière de voir qui est celle admise par Sauer Monti, Ferrata, Castaigne et Rathery. Les arguments en effet ne manquent pas ; il est difficile en particulier d'admettre l'invariabilité de la bordure en brosse aux divers temps de la sécrétion.

2° *Théorie mécanique.* — Dans cette théorie soutenue dans le travail de Benda, l'on admet que la cellule rénale subit des variations dans sa structure, variations qui seraient déterminées par des mouvements de rétraction de la part des bâtonnets de l'épithélium rénal. Ceux-ci en effet insérés d'une part sur le pôle basal de la cellule, et de l'autre sur le pôle interne produiraient un mouvement analogue à celui dont on se sert pour exprimer le liquide contenu dans une éponge.

3° *Théorie vacuolaire ou des accumulateurs.* — Les substances à rejeter hors de l'organisme sont accumulées dans certaines enclaves protoplasmiques et de là passent au dehors par voie d'exosmose au travers de la bordure en brosse qu'elles respectent.

Gurwitsch en 1902 publia de nombreuses observations à ce sujet : cette théorie a subi de nombreuses modifications et a été reprise par Regaud et Policard, Tribondeau, Courmont et André. Il faut bien reconnaître que ces vacuoles, éléments essentiels de ce mode de sécrétion si communs chez les batraciens, se retrouvent beaucoup plus difficilement chez les vertébrés supérieurs.

B. — *Excrétion figurée*

1° *Théorie vésiculaire ou mérocrine.* — La cellule rénale se comporte à la manière d'une cellule caliciforme. Les produits d'excrétion sont accumulés au niveau de la partie interne des cellules qui présentent alors une augmentation de volume croissante aboutissant à un éclatement du bord libre de la cellule : il y a ainsi expulsion des déchets urinaires dans la lumière des tubes, sans que pour cela, la cellule meure. La fonction une fois accomplie, elle répare la brèche qui s'était faite et la voilà prête à renouveler son acte fonctionnel (Disse, de Omer Van der Stricht, Nicolas, Trambusti, Simon).

2° *Théorie pancellulaire ou holocrine.* — Indiquée par Kollmann c'est à M. Retterer que revient le mérite d'avoir établi d'une manière définitive cette théorie, par une série de recherches merveilleuses de précision et d'esprit critique. Les résultats auxquels il est arrivé ont été exposés par lui en de

nombreuses communications aux sociétés scientifiques et repris ensuite par Lelièvre, qui y a ajouté des travaux personnels dans sa thèse à laquelle du reste, nous avons emprunté le meilleur de ce chapitre.

En astreignant diverses séries d'animaux à des régimes divers, secs ou humides, ils sont arrivés aux conclusions qui suivent et sur lesquelles nous insistons, car c'est sur elles que repose tout notre travail, lequel n'a d'intérêt qu'autant que l'on admet le bien-fondé de celles-ci.

Nous croyons quant à nous, qu'il nous est permis de nous en servir, eû égard à l'autorité de ceux qui en sont les auteurs.

Les résultats obtenus par eux peuvent être résumés ainsi :

1° La cellule rénale subit des modifications structurales très marquées suivant les conditions physiologiques auxquelles on la soumet.

α) Dans les régimes secs et carnés (rein oligurique) les cellules prolifèrent et se disposent en assises stratifiées : on voit les cellules augmenter de volume au point d'oblitérer la lumière des tubes qui en maint endroit sont transformés en cordons épithéliaux : d'un point de la membrane basale au pôle opposé, en compte parfois trois ou quatre rangées de noyaux de dimensions variables. Ces préparations, dit Lelièvre, donnent l'aspect « d'une couche épithéliale continue, divisée en territoires distincts par autant de membranes propres ».

Donc, pas de tubes vides ou très peu, soit que leur lumière se montre obstruée par les proliférations de l'épithélium, soit qu'elle apparaisse comblée par des détritus de cellules desquamées.

L'on peut constater enfin la stratification épithéliale, jusque dans la cavité corpusculaire, dans la partie juxtatubulaire.

Lelièvre en conclut :

« Retenons donc de ces expériences que : sous l'influence du régime sec, les tubes urinipares présentent des phénomènes prolifératifs : on note un accroissement et une multiplication des cellules épithéliales, conduisant si l'expérimentation dure un temps assez long, à la stratification de l'épithélium, cependant que les assises internes desquament, se désagrègent et concourent à la formation de calculs cellulaires ».

β) Dans le régime humide (rein polyurique) on constate un élargissement considérable de la lumière des tubes, dont la paroi n'est plus constituée que par une seule rangée de cellules aplaties. La cavité des tubes renferme parfois des débris englobés dans un réticulum ; elle est cloisonnée par de fins tractus qui, s'insérant sur la cuticule, divisent la lumière canaliculaire en logettes plus ou moins grandes : on reconnaît dans les débris canaliculaires des cellules épithéliales.

On constate aussi que les tubes sont en contact intime, il n'existe pas d'espaces libres entre les membranes basales.

Donc, les phénomènes évolutifs de la cellule rénale peuvent être ramenés aux notions suivantes, résumées ainsi par M. Retterer.

La paroi des tubes est constituée par un épithélium qui présente des physionomies diverses suivant le stade sécrétoire auquel on les considère.

Dans le rein polyurique (tube à lumière large) « il se réduit à une simple couche de protoplasme qui ne possède qu'une rangée unique de noyaux ».

A mesure que la cellule se charge de matériaux à éliminer on la voit se diviser, proliférer, provoquant ainsi la constitution d'un revêtement stratifié comprenant plusieurs assises de cellules et amenant par là même un rétrécissement de plus en plus accentué de la lumière des tubes, rétrécissement pouvant aller jusqu'à l'obstruction complète de ceux-ci à la période caractéristique de l'oligurie.

Puis, les cellules centrales subissent une dégénérescence, une sorte de fonte, pour tomber dans la lumière des tubes ainsi réapparue et sont ensuite balayées par le flot urinaire venu du glomérule. On peut voir sur certains canalicules la manière dont les segments vides se transforment en segments pleins par voie de multiplication cellulaire. Citons enfin la conclusion de M. Retterer, disant que la cellule rénale évolue comme toute cellule épithéliale appartenant à un revêtement stratifié et que l'épithélium rénal, naît, s'accroît et meurt comme celui d'une glande sébacée ».

On peut déduire de ces données expérimentales une conception logique de la physiologie générale des épithéliums rénaux.

En effet, la desquamation et la stratification cellulaire ont lieu à l'état normal, malgré qu'il soit difficile « de prendre sur le fait la chute de la cellule rénale dans le tube urinipare ».

D'autre part, la régénération cellulaire qui fait suite à cette desquamation et qui est l'œuvre de la membrane génératrice basale doit être considérée au même titre que la desquamation comme un processus général et résumant en lui le mécanisme normal de la sécrétion.

Nous conclurons donc d'une façon générale que le rein est une glande à excrétion figurée, et qu'il faut ranger dans une classe spéciale, celle des glandes holocrines « glandes dont les cellules se détruisent dans l'acte sécrétoire à raison de la desquamation qui complique le processus fonctionnel de l'épithélium rénal ».

L'épithélium du tube contourné, élément d'élite de la glande rénale, élimine en s'éliminant lui-même et régénéré constamment par son assise basale, il se détruit au fur et à mesure des besoins de la sécrétion, jouant ainsi au cours de celle-ci le rôle d'un véhicule, à la faveur duquel les produits résiduels sont entraînés dans le flot urinaire.

CHAPITRE II

NÉPHRITES EXPÉRIMENTALES

NÉPHRITE CANTHARIDIENNE

L'action de la cantharide sur les organes génito-urinaires est connue depuis longue date : Morel-Lavallée, Rayer et tant d'autres publièrent, en effet, de nombreuses observations où ils faisaient ressortir l'affinité de ce médicament pour le système urinaire, mais pendant longtemps on s'était cantonné à localiser cette action sur la vessie et les canaux excréteurs. Morel-Lavallée nous cite, en effet, plusieurs exemples de sécrétion de fausses membranes dans la vessie, ce qui était à cette époque le fait anatomo-pathologique le plus apparent. Il cite celui d'un homme où à la suite d'application de vésicatoires cette sécrétion était tellement abondante, qu'il était obligé de tirer dessus pour arriver à s'en débarrasser, étant dans l'impossibilité de les expulser spontanément. Dans un autre cas les fausses membranes étaient, dit-il, grandes comme des cartes à jouer. Ce n'est qu'en 1849, à la suite des travaux de Doury, inspirés par Bouillaud, que l'on nous parle de l'action de la cantharide sur le tissu propre du rein. Après avoir énuméré tous les symptômes de l'action de cette subs-

tance sur l'appareil urinaire : envies fréquentes d'uriner, douleurs plus ou moins vives, expulsions de fausses membranes, dépôt muqueux au fond du vase, cet auteur dit : « nous n'avons soumis que deux fois à l'inspection microscopique l'urine albumineuse qui nous occupe ; elle ne nous a offert de plus que l'urine normale que quelques lambeaux étroits et allongés d'une espèce d'épithélium pavimenteux que nous avons entendu désigner par M. Rayer sous le nom d'épithélium du canalicule ».

C'est donc lui le premier qui signale cette action élective de la cantharide sur le rein et sur les uretères, alors que jusque-là, nous le répétons, Morel-Lavallée l'avait localisée sur la vessie parce que, nous dit Doury, ses observations n'avaient pas été suivies d'un examen cadavérique complet.

Il cite par la suite une observation de Bouillaud où trente heures après la mort on trouva sur le cadavre des reins rouges et congestionnés, la membrane interne des calices et des bassinets couverte de nombreuses arborisations vasculaires, qui lui donnaient une couleur rouge intense. La vessie entièrement vide était revenue sur elle-même ridée et occupant un très petit volume. Sa membrane interne était parsemée d'une grande quantité d'ecchymoses oblongues, d'un rouge vif tranchant sur le fond assez pâle de cette membrane, ces ecchymoses avaient pour siège les circonvolutions formées par les replis de la membrane indiquée, et étaient tapissées de petites plaques grisâtres faciles à détacher.

C'étaient là des constatations grossières, que les connaissances encore peu précises que l'on avait à cette époque sur l'histologie et l'anatomie pathologique du rein, ne permettaient pas d'approfondir davantage.

Elles n'en devaient pas moins appeler l'attention des observateurs sur ce point encore mal élucidé.

Quelques années plus tard, en effet, Lancereaux tout d'abord, Cornil et Brault par la suite, s'attachèrent particulièrement à l'étude de cette néphrite cantharidienne qui leur semblait avoir un processus spécial. C'est à partir de cette époque, en effet, que nous voyons l'action de la cantharide se localiser presque uniquement sur l'épithélium rénal : « elle exerce son action, nous dit Lancereaux dans ses cliniques, par élimination sur les éléments de sécrétion, et intéresse à peine le tissu conjonctif et les vaisseaux, car si ceux-ci renferment en plus grande abondance des leucocytes et des hématies, c'est uniquement à cause de la modification subie par les épithéliums. »

Cornil et Brault, qui en injectant à des animaux des doses plus ou moins fortes de cantharide, provoquèrent sur ceux-ci des néphrites expérimentales, nous ont donné de cette affection une excellente description. Nous ne nous occuperons pas ici de la néphrite provoquée par une ingestion d'une quantité considérable de cantharide, c'est-à-dire, de la néphrite suraiguë, car dans ce cas nous nous trouvons en présence de lésions tellement profondes, que l'étude ana-

tomo-pathologique du processus intime de cette néphrite devient très difficile ; mais, lorsqu'au lieu d'agir sur un rein par une intoxication cantharidienne rapidement mortelle, on emploie des doses insuffisantes pour causer la mort, et répétées tous les deux ou trois jours pendant un certain temps, on détermine à chaque ingestion du poison une congestion rénale avec passage de globules rouges, d'albumine et de cylindres hyalins dans les urines. Si l'on sacrifie au bout d'un mois l'animal ainsi empoisonné, on trouve dans le rein toutes les lésions de la néphrite albumineuse aiguë ou subaiguë telle qu'on l'observe chez l'homme « Dans la substance corticale, les glomérules présentent entre la capsule et le bouquet vasculaire un exsudat réticulé contenant quelques globules rouges et de rares globules blancs.

Les cellules endothéliales de la capsule sont tuméfiées et les anses glomérulaires adhèrent souvent les unes aux autres. Sur les préparations obtenues après l'action de l'acide osmique, on voit que les tubes contournés très dilatés contiennent dans leur lumière agrandie quelques globules, des boules claires ou granuleuses de volume variable, tantôt plus petites, tantôt plus volumineuses que les globules blancs.

Dans d'autres tubes, la lumière agrandie est remplie par un exsudat réticulé dont les travées plus ou moins fines enserrent souvent des globules rouges et convergent du bord libre des cellules épithéliales vers le centre du tube.

Les cellules épithéliales sont coiffées par cet exsu-

dat ; ailleurs, le liquide contenu dans la lumière des tubes et coagulé par l'acide osmique, est teinté d'une façon homogène et montre dans son intérieur des boules claires ou grenues ou des globules sanguins.

Les exsudats accumulés dans la lumière des tubes cheminent ensuite dans les branches de Henle et forment ensuite des cylindres.

Malheureusement, cette description parfaite est celle d'une néphrite cantharidienne bien établie, puisqu'elle résulte de l'examen du rein d'un chien dans l'organisme duquel on a introduit, pendant un mois, de la cantharide. Elle ne nous permet pas en effet, d'assister d'une facon très nette au processus de début de la néphrite toxique, elle nous fait assister au deuxième stade qui est celui de la fonte et de la régénération partielle des éléments épithéliaux, alors que nous n'avons pas pu observer le premier stade, le stade inflammatoire, celui où le rein est bloqué et où à l'examen microscopique nous aurions trouvé une obstruction totale de la lumière des tubes par les cellules dilatées et accolées les unes aux autres.

C'est à ce premier stade en effet, que le rein ayant déjà subi l'influence d'une première dose de cantharide, subira sous l'influence d'une seconde introduction du poison dans l'organisme, une fonte partielle de ses éléments épithéliaux enflammés ; c'est à ce moment que nous retrouverons à l'examen microscopique, à côté des cellules renfermant cet exsudat

qui leur donne un aspect opaque, d'autres éléments vacuolaires, lesquels résulteront de la disparition par place de certains éléments épithéliaux qui se sont chargés d'éliminer le poison et se régénéreront par la suite.

Ce sont en effet, ces résultats que nous trouvons relatés dans la thèse de Germont sur la néphrite cantharidienne. Dans une première expérience pratiquée sur un lapin quatre jours après l'injection de 2 milligrammes de cantharidine, il a constaté les lésions suivantes : « inflammation glomérulaire d'intensité variable, inflammation de certains tubes droits des rayons médullaires : Dans le voisinage des glomérules malades, il existait en outre une infiltration embryonnaire assez marquée. De plus, les cellules des tubes contournés étaient, pour certaines d'entre elles, atteintes de dégénérence granulo-graisseuse (*tuméfaction trouble*) ; ils contenaient peu ou pas de cylindres, mais de place en place un exsudat réticulé. »

L'auteur fait remarquer en terminant, que la néphrite qu'il décrit est à la fois conjonctive et épithéliale, mais que la lésion du tissu épithélial est générale et s'étend à tous les tubes contournés, alors que le tissu conjonctif n'est atteint que dans certains systèmes glomérulaires.

Nos expériences personnelles nous permettent de tirer des conclusions semblables.

Nous avons administré à un rat une très faible quantité de teinture de cantharides.

La fonction urinaire est suspendue : au bout de quelques heures l'animal est néphrectomisé.

Une nouvelle dose de teinture de cantharides lui est administrée et l'animal urine au bout d'une heure, environ 10 grammes. Son rein s'est donc débouché complètement sous l'influence de la seconde dose du médicament, alors que la première l'avait bloqué, par l'inflammation qu'elle avait créée.

C'est, du reste bien ce que nous traduit l'examen des coupes des deux reins de cet animal.

Le premier rein à l'examen microscopique présente des tubes à lumière presque inexistante et l'on remarque à l'intérieur des cellules une prolifération intense ; quelques cellules en voie de désagrégation encombrent les conduits.

Du côté des glomérules on trouve des phénomènes congestifs.

Le second rein qui a subi l'influence de la seconde dose de teinture de cantharides, présente au contraire des tubes à lumière élargie : des cellules jeunes sont venues remplacer celles qui se sont chargées de véhiculer le poison hors de l'organisme.

Nous avons insisté particulièrement sur les différents stades évolutifs de cette néphrite et les étapes physiologiques qui y correspondent : car c'est là-dessus que, plus tard nous nous baserons pour tirer de cette substance un usage thérapeutique.

Néphrite par le sublimé

Si maintenant nous passons à l'étude d'une autre néphrite toxique, dont la fréquence n'est pas moindre, la néphrite mercurielle ; nous y retrouverons le même cortège de symptômes et de lésions anatomo-pathologiques, à un degré plus accentué peut-être à cause de la toxicité plus grande du poison.

Nous ramènerons toutes les néphrites mercurielles à la néphrite par le sublimé, puisque, comme l'a démontré le professeur Ponchet, c'est toujours en chlorure mercureux ou mercurique que se transforment les sels mercuriels introduits dans l'organisme.

La vulgarisation du bichlorure de mercure en thérapeutique chirurgicale et la facilité avec laquelle le public peut se le procurer rendait journaliers les accidents d'intoxication par ce produit. Or, un des trois grands symptômes qui accompagnent cette intoxication, c'est une néphrite très caractéristique et, ce sera du reste elle seule qui retiendra notre attention dans cette étude.

Cette néphrite mercurielle, connue de longue date, a été très nettement caractérisée par Lancereaux :

« L'examen microscopique, nous dit-il, en effet à ce propos, nous révèle que la lésion est nettement cantonnée au niveau de l'épithélium des tubes contournés qui sont opaques, dilatés et variqueux. Les

cellules y sont en effet tuméfiées, réfringentes et infiltrées de boules colloïdes et de granulations protéiques, fusionnées par leur bord sur des points disséminés, refoulées par des cylindres colloïdes. A une phase plus avancée, ces éléments desquamés, ou même réduits en poussière oblitèrent la lumière des tubes dont un grand nombre renferment des cylindres granuleux. Quelques anses de Henle sont parfois modifiées, mais il est digne de remarque, que la *partie excrétoire des canalicules urinifères reste intacte*, comme si le poison agissait sur son passage à travers l'épithélium sécréteur. »

Ainsi, l'intoxication mercurielle détermine des lésions qui affectent primitivement, sinon exclusivement, l'épithélium car « la participation du tissu conjonctif à ce processus est instable et toujours secondaire ; elle tient à la congestion vasculaire et à une simple diapédèse des leucocytes ».

Nous retrouvons donc ici comme dans la néphrite cantharidienne le même processus. Les lésions sont d'abord cantonnées au tissu épithélial et ne frappent que consécutivement l'élément conjonctif. Nous voyons, comme dans les autres néphrites toxiques, l'épithélium s'enflammer primitivement et, ses cellules tuméfiées viennent obstruer d'une façon plus ou moins complète la lumière des tubes. Plus tard, nous verrons cette inflammation régresser et l'épithélium malade subir une fonte partielle de ses éléments qui, suivant qu'ils auront été plus ou moins atteints,

favoriseront l'évolution vers l'atrophie ou se régénéreront.

C'est un fait qui a, du reste, été merveilleusement mis en lumière par le professeur Chauffard et sur lequel nous reviendrons tout à l'heure.

Nous donnerons en effet auparavant un aperçu plus précis des lésions cytologiques produites sur le rein par les sels mercuriels, lésions qui ont été étudiées avec la plus scrupuleuse attention par de nombreux auteurs, mais dont MM. Mouricand et Policard nous semblent avoir donné une description parfaite. Ils ont essayé de reproduire expérimentalement les lésions que l'on avait observées sur l'homme et ils sont arrivés à suivre leur évolution sur des animaux sacrifiés d'heure en heure.

A l'aide d'un matériel et d'une technique irréprochables ils sont arrivés aux résultats suivants :

Les lésions sont réparties différemment dans le rein et les divers canalicules sont frappés d'une manière inégale : fait dont nous n'avons pas à nous étonner si nous admettons l'existence d'une *alternance fonctionnelle* (Regaud et Policard) entre les divers canalicules ; suivant le stade sécrétoire où ils se trouveront, les éléments cellulaires seront en effet, lésés différemment. Il y a donc, c'est un fait intéressant à signaler, une réceptivité inégale, à un moment donné, des différents systèmes tubulaires. D'autre part, ces auteurs nous signalent du côté vasculaire une congestion intense et généralisée à tout le rein, fait qui est en contradiction absolue avec des obser-

vations relatées par le professeur Chauffard et dont nous parlerons plus loin.

C'est cette congestion qui forme encore la plus nette et la seule pour ainsi dire des lésions glomérulaires, car on n'en trouve, en réalité, pas d'autres qui soient vraiment apparentes.

Du côté des tubuli contorti nous trouvons des lésions précises.

La membrane basale ne semble pas présenter de lésion apparente, fait très important, car c'est elle qui présidera à la régénération des éléments desquamés.

Dans la zone basale striée, les bâtonnets d'Heidenhain ne se laissent plus mettre en évidence par les fixateurs habituels : ils subissent une transformation granuleuse.

Dans la zone protoplasmique sous-cuticulaire il apparaît des granulations basophiles. Le noyau est ratatiné ; son karyoplasma est homogène : on ne peut plus distinguer son nucléole.

Dans la cuticule striée la brosse semble présenter une résistance particulière : tant que la cellule n'est pas arrivée au stade ultime de la mort, elle ne subit pas en effet de modifications morphologiques bien remarquables. La cuticule pourtant, n'est pas continue ; elle est brisée le plus souvent du fait de l'émission par la cellule de boules sarcodiques.

Dans la lumière canaliculaire, obstruée pour la plupart des tubes, par des boules sarcodiques, dues soit à un défaut de fixation, soit d'ordre pathologi-

que, on trouvait aussi des granulations d'autant plus nombreuses que les lésions étaient plus avancées. Dans certains tubes même, ces granulations donnaient naissance à de véritables cylindres granuleux. Ces granulationsre présentent probablement, un produit de désintégration des substances passées de la cellule dans la lumière des tubes, soit par osmose, soit par le mécanisme des boules sarcodiques, c'est-à-dire par effraction.

En résumé, toutes ces transformations, toutes ces modifications que subissent ces divers éléments cellulaires aboutissent au même phénomène, à la nécrose de la cellule, à la nécrobiose hyaline. Le protoplasma devient absolument homogène ; on y distingue à peine un noyau ratatiné.

Le rein est donc, essentiellement touché dans son élément glandulaire ; il est atteint d'une façon intense et précoce. Les canaux excréteurs, anses de Henle, tubes de Bellini et pièce intermédiaire, ne sont lésés que secondairement et d'une façon beaucoup moins appréciable. Le glomérule d'autre part, est toujours intact.

Cette nécrose de la cellule rénale et l'oblitération canaliculaire qu'elle engendre, suffisent à expliquer l'anurie constante qui accompagne toujours ces intoxications mercurielles. Ce ne serait, en somme, comme le dit Chauffard, qu'une anurie mécanique ; à moins que, ne se rattachant aux théories des physiologistes actuels, on ne suppose qu'il y ait suppression

de la fonction rénale par destruction de son élément essentiel, la cellule du tube contourné.

Cette anurie qui, comme nous le voyons prête à plusieurs hypothèses, est un symptôme constant dans la néphrite mercurielle. Tous les auteurs l'ont signalée.

Les urines, nous dit M. Lancereaux, diminuent dans l'intoxication par le bichlorure de mercure tout d'abord de quantité et peuvent être réduites à 200 centimètres cubes dans les vingt-quatre heures, ou même se trouver entièrement supprimées.

La sécrétion rénale se trouve ainsi fortement compromise et les accidents de l'urémie ne tardent pas à apparaître.

Une observation très détaillée de M. Chauffard montre d'une façon très précise, car elle est suivie jour par jour, l'évolution de ce symptôme clinique. Il s'agit d'une jeune fille ayant ingéré une certaine quantité de sublimé : de l'ingestion du poison au moment où elle entre à l'hôpital Cochin, la malade croit ne pas avoir uriné; mais ce dont nous sommes sûrs, nous dit M. Chauffard « c'est que du 7 au 10 novembre aucune goutte d'urine n'a été émise. L'anurie a donc duré cinq jours, l'accident ayant eu lieu le 5 novembre, et c'est seulement le 10 novembre qu'a lieu la première miction de 35 centimètres cubes.

« Dès lors, la sécrétion urinaire se rétablit peu à peu : 75 centimètres cubes le 10 novembre; 110 le 11 ; 215 le 12; 390 le 13; 550 le 14; 750 le 15;

puis au-dessus d'un litre et *jusqu'à un maximum dépassant 3 litres* vers le vingt-cinquième jour. »

Nous sommes donc bien en présence d'une néphrite dont le symptôme le plus apparent est l'anurie ; mais quelle est la cause de cette anurie ? M. Chauffard en fait une néphrite mécanique ; d'autres auteurs n'y voient, comme nous l'avons déjà dit, qu'une suppression de la fonction rénale par destruction de son élément sécréteur, la cellule épithéliale. Nous ne discuterons pas ces opinions ; ce qu'il nous importe de faire remarquer, c'est qu'il y a nécrose de la cellule et que c'est là l'origine brutale du symptôme que nous étudions, quelque interprétation qu'on lui donne.

Cette nécrobiose est parfaitement mise en lumière par l'analyse en série des sédiments urinaires de la malade dont nous avons déjà parlé.

« A la première miction en effet, qui a lieu le cinquième jour : on trouve à l'examen microscopique de nombreuses cellules vésicales et vaginales, de très nombreux leucocytes, quelques cellules rénales, quelques cylindres hyalins.

« A la quatrième et cinquième mictions, septième jour de la maladie, cylindrurie considérable et apparition de cylindres granuleux et granulo-graisseux.

« Les jours suivants (huitième et neuvième) cylindrurie énorme portée à son maximum et permettant de reconnaître des moules complets de tubes contournés, d'anses de Henle, de tubes droits.

« Dès lors, l'élimination des cylindres va diminuer,

les moules complets disparaissent, mais on retrouve toujours, en plus ou moins grande abondance suivant les mictions, des cylindres épithéliaux, granuleux ou granulo-graisseux, des cylindres hyalins, des cellules vésicales, des leucocytes et cela pendant un mois environ. »

Il y a donc eu, chez cette malade une élimination cellulaire intense ; comment va se rétablir le cours normal des urines ? C'est encore sur ce point que va nous éclairer un autre fait relaté par M. Chauffard. Chez une malade de son service, morte à la suite d'un empoisonnement par le sublimé, il se livra à l'examen cadavérique. Les reins étaient de gros reins blancs ; on y trouvait un léger épaississement du stroma conjonctif, une intégrité des glomérules, sauf, pour quelques-uns, un état de tuméfaction hyaline de la couche rameuse péri-vasculaire : des tubes contournés ou bien entièrement desquamés, ou contenant un épithélium presque normal, nullement granulo-graisseux, un peu aplati seulement ; aucun exsudat albuminoïde dans les cavités tubulaires. Au centre de quelques tubuli seulement, et aussi dans certains tubes d'excrétion, on trouvait des masses granuleuses, presque amorphes, facilement reconnaissables pour des cellules épithéliales ou nécrose de coagulation.

La malade avait donc régénéré la plus plus grande partie de ses épithéliums tubulaires et était en train de guérir ses lésions rénales, sauf évolution ultérieure vers la néphrite atrophique lente.

Deux faits capitaux ressortent de cette documentation précise, d'abord la réceptivité inégale des différents systèmes tubulaires, puis la prolifération cellulaire intense par laquelle l'élément épithélial s'efforce de rétablir l'équilibre détruit par l'introduction du poison dans l'organisme. Cette prolifération nous semble bien en rapport avec l'intégrité de la membrane basale génératrice qui préside à la régénération des éléments cellulaires. Nous avons vu en effet que cette membrane basale présentait une résistance remarquable et qu'elle était à peine lésée chez les lapins intoxiqués par Mouricand et Policard.

Après cette étude sur les différentes lésions que présente le rein dans l'intoxication par le bichlorure de mercure, après avoir constaté les symptômes qui en découlent, il nous apparaît donc bien que la néphrite mercurielle soit une néphrite nécrotique. Que son principal symptôme, l'anurie, soit d'origine mécanique,ou d'origine physiologique nous ne nous en occupons pas. Ce qu'il nous importe de connaître, c'est que cette anurie n'est que passagère et que si les accidents généraux ne tuent pas le malade, le rein présente une résistance merveilleuse au poison qu'il est chargé d'éliminer. La polyurie intense qui marque en effet, la convalescence de ces malades intoxiqués par le sublimé, est le symptôme clinique qui nous donne la traduction exacte du travail épithélial que fournit le rein à ce moment.

Cette néphrite est donc une néphrite grave, mais qui n'en est pas moins guérissable ; ce sont du reste

là les conclusions de M. Lancereaux. Souvent nous dit-il « elle reste compatible avec l'existence, elle est donc curable et cela d'une façon définitive comme la plupart des néphrites épithéliales toxiques ».

Néphrite gamirienne

Au cours de nos recherches sur les néphrites expérimentales et en particulier sur les réactions spéciales de la cellule rénale, vis-à-vis de certaines substances dites irritantes, nous avons été vivement intéressé par l'action spécifique d'une substance végétale appelée gamir par les indigènes de l'Arabie, où croît cette plante. L'étude scientifique du gamir a été entreprise pour la première fois par le docteur Robinson, un érudit en connaissance des choses d'Orient, autant qu'anatomiste distingué, qui lors d'une excursion aux pays orientaux, avait fait une collection de différents produits végétaux, dans le but de les présenter aux sociétés savantes. M. Robinson ayant par la suite abandonné l'histoire naturelle et la thérapeutique pour les sciences anatomiques n'a poursuivi qu'en partie l'étude du gamir et a bien voulu nous laisser le soin de l'approfondir.

L'analyse chimique du gamir a été faite avec beaucoup de précision.

La voici :

Alcaloïdes	Traces aux différents réactifs
Matières grasses.....	2,70

Chlorophylle	3
Résine soluble dans l'éther	1,20
Tanin spécial	0,70
Matières colorantes	3
Sucre réducteur	1,20
Amidon	5,22
Albumine végétale	5,98
Matières gommeuses et pectiques	7,60
Pectoses	1,40
Acide pectique et de l'humus	1,68
Eau hygrométrique	8,50
Cendres	9,40
Ligneux	36,22

Principes obtenus par traitement :

A l'éther	4,50
A l'eau froide	4,21
A l'alcool	8
A l'eau bouillante	4,69
A l'HCl étendu	0,70
A la KOH étendue	0,84
Eau hygrométrique	4,25
Matières salines	4,70
Ligneux	18,11

Méthode expérimentale

Nous nous sommes livré à l'expérimentation du gamir sur le lapin.

La substance a été introduite d'abord par le rectum ; mais l'absorption étant excessivement lente

d'une part et d'autre part les animaux rendant presqu'immédiatement la substance injectée, nous l'avons introduite directement dans l'estomac à l'aide d'une sonde de caoutchouc vulcanisé.

Ainsi, un lapin de 2.200 grammes auquel nous avions fait ingérer la veille 5 grammes de gamir a uriné 100 centimètres cubes dans les vingt-quatre heures.

Une série de 6 lapins ont été expérimentés et sacrifiés au bout de vingt-quatre heures.

Dans une autre série nous avons administré 2 grammes d'extrait à doses fractionnées dans l'espace de vingt-quatre heures.

Les animaux sont sacrifiés au bout du même laps de temps.

A la suite de l'administration de cette substance, nous avons constaté une diminution de la quantité des urines, qui apparaissaient fortement colorées en noir et contenaient des grumeaux de mucine et une quantité notable d'oxalate de chaux.

D'une acidité élevée, malgré la présence du mucus, ces urines ne subissaient que très tard (au huitième ou dixième jour) la fermentation ammoniacale.

Bien entendu, dans toutes ces recherches, les animaux mis en expérience ont été sacrifiés en prenant toutes les précautions propres à éviter toute lésion surajoutée, et les pièces fixées à l'aide d'une technique très consciencieuse.

Dans les coupes faites par M. Segall, ancien préparateur de M. Cornil, et par M. Lemoine, prépara-

teur à la Sorbonne, nous avons constaté les lésions suivantes :

On constate à première vue des lésions tubulaires et glomérulaires.

Certains glomérules sont simplement gonflés ; d'autres présentent des altérations plus nettes. Leur cavité est remplie d'un exsudat constitué par des formations à contours plus ou moins irréguliers ; le glomérule lui-même se montre alors ratatiné ou comprimé par cet exsudat.

Les éléments cellulaires qui tapissent la capsule de Bowmann sont turgescents et font saillie dans l'intérieur de la cavité ; on trouve à certains endroits des signes de prolifération.

En ce qui concerne les tubes, leur lumière est considérablement rétrécie ; les cellules tapissant la paroi de certains tubes sont considérablement augmentées de volume ; sur certains autres on note une prolifération intense qui se traduit par une multiplication cellulaire très nette.

A l'intérieur des tubes, on note la présence d'un exsudat abondant dans lequel on reconnaît de nombreux débris épithéliaux et des granulations.

Le tissu conjonctif péritubulaire est pour ainsi dire respecté : peut-être, toutefois, pourrait-on dire qu'on y rencontre quelques zones de prolifération cellulaire interstitielle.

Ces expériences sur le lapin ont été renouvelées sur l'homme étant donné l'inocuité du médicament. Elles n'ont donné lieu du reste à aucun accident fâ-

cheux et ont été, au contraire, tout à fait concluantes.

OBSERVATION I

A. N..., jeune homme de vingt-quatre ans, jouissant d'une parfaite santé, n'a jamais fait aucune maladie.

Il veut bien se soumettre à l'expérience suivante : Une capsule d'extrait de gamir à 0,10 toutes les demi-heures, en tout douze capsules. L'urine rendue trois heures après ingestion de la dernière capsule était d'une coloration brun foncé. Le lendemain il prend 5 grammes de gamir par cachets de 1 gramme dans l'espace de deux heures. L'urine était presque supprimée car le jeune homme qui urinait cinq ou six fois par jour, n'a rendu dans les vingt-quatre heures que 500 centimètres cubes d'urine, et cela sans sentir le besoin d'évacuer sa vessie.

Il n'a accusé aucune douleur lombaire, ni nausées, ni constipation, et il a continué à vaquer à ses affaires comme auparavant.

Voici l'analyse de son urine :

Volume en 24 heures...	500 centimètres cubes
Couleur.....	Noirâtre
Aspect.....	Transparent
Dépôt.....	Peu abondant
Odeur.....	A peu près normale
Consistance.....	Fluide

Réaction..... Faiblement acide

Densité..... 1021

	Par litre	Par 24 heures
Urée	15,25	7,62
Acide urique	0,58	0,29
Acide phosphorique	1,78	0,89
Chlorure de sodium	15,60	7,80
Rapport de l'acide urique à l'urée		1/26,5
Rapport de l'acide phosphorique à l'urée		1/8°5
Albumine proprement dite ou sérine		Néant
Glycose		Néant
Pigments biliaires		Néant
Urobiline		Néant

Examen microscopique. — Un peu d'oxalate de chaux, quelques leucocytes et cellules épithéliales de la vessie.

La diurèse est donc insuffisante. En outre, la proportion de l'urée et celle de l'acide phosphorique sont bien inférieures à la moyenne normale. Il n'y a ni albumine, ni sucre, ni bile. Il n'y a pas non plus d'urobiline. Cette urine doit sa coloration noirâtre uniquement à l'ingestion de gamir.

Il n'y a pas un seul globule rouge.

Ce jeune homme a présenté pendant un mois un petit écoulement aseptique de l'urètre, dont la majeure partie était constituée par de la mucine et des cellules épithéliales nettement colorées en jaune.

Ce dernier fait semble bien rapprocher le gamir de la cantharide ; leur action sur les muqueuses paraît en effet identique. Si l'on se souvient des faits cités par Rayer et Morel-Lavallée où les malades soumis

à l'action de la cantharide expulsaient des lambeaux de fausses membranes, on pourra assimiler ces cas à celui de ce jeune homme où l'absorption de gamir a provoqué un écoulement aseptique d'un mois environ.

OBSERVATION II

P. M.. , trente-huit ans, ayant eu une blennorragie il y a dix ans, guéri parfaitement depuis cette époque et marié. Il demande à prendre du gamir parce qu'il croit que sa miction n'est pas tout à fait normale. Il prend 1 gramme de gamir toutes les deux heures ; en tout 6 grammes par jour. Le lendemain, sensation de picotements dans la verge et léger suintement.

Troisième et quatrième jour, écoulement plus abondant accompagné de chatouillements dans le canal.

Cinquième et sixième jours, diminution de l'écoulement et disparition complète vers le dixième jour.

Ici, on a constaté la présence de petits grumeaux dans le liquide qui présentait les mêmes caractères que chez A. N...

L'examen bactériologique fut négatif dans les deux cas au point de vue de la spécificité.

Cette néphrite gamirienne ou plutôt l'action de cette substance sur toute la muqueuse de l'appareil urinaire nous semble donc présenter de fortes analogies avec celle de la cantharide. Le gamir a pourtant un énorme avantage sur elle : c'est qu'il est beau-

coup moins toxique d'abord (nous l'avons vu en effet donné à des doses de 12 à 15 grammes sans déterminer aucun phénomène d'intolérance) et qu'ensuite il n'a pas, comme la cantharide, de tendance à provoquer des hématuries du côté du rein.

CHAPITRE III

THÉRAPEUTIQUE

Traitement des néphrites par la teinture de cantharide

Avant d'entreprendre l'étude thérapeutique des néphrites et leur traitement par les divers agents que nous avons passés en revue, il nous semble utile de résumer en deux mots, l'action de ces substances sur le rein normal et sur le rein malade, afin de bien éclairer le mécanisme d'un traitement qui de prime abord semble paradoxal.

Nous avons vu précédemment, que les différents systèmes tubulaires du rein étaient en état de réceptivité inégale et étaient lésés différemment par la substance qu'ils avaient la charge d'éliminer, suivant le stade sécrétoire où ils se trouvaient : nous avons vu d'autre part que toute intoxication amenait, de la part des éléments épithéliaux, le même système de défense. Ceux-ci présentaient d'abord une réaction inflammatoire ; par la suite, cette inflammation régressait et nous nous trouvions en face d'un épithélium aplati ; puis finalement, si l'action du toxique n'avait pas été trop brutale, nous voyions ces divers éléments entrer en voie de régénération.

Il est clair que si à l'état normal l'épithélium rénal réagit différemment contre l'action du toxique, suivant le stade sécrétoire auquel il se trouve ; il en sera de même pour le rein pathologique qui suivant le stade évolutif où nous le rencontrerons, se comportera de façons diverses vis-à-vis de ces substances médicamenteuses.

Donnons en effet de la cantharide, du mercure ou du gamir à un individu normal : son rein s'enflammera et ses tubes urinaires rétrécis ne laisseront plus s'écouler qu'une petite quantité d'urine ; donnons au contraire ces mêmes substances à un individu dont les éléments épithéliaux sont primitivement enflammés, qu'adviendra-t-il ? cet épithélium sous l'influence du toxique nouveau qu'il aura charge d'éliminer, continuera son évolution pathologique ; nous assisterons à sa desquamation, à son aplatissement ; les éléments nouveaux viendront se substituer à ceux qui tomberont et cette prolifération intense succédant à cette élimination non moins abondante, amènera souvent la polyurie que nous cherchions.

Ce n'est du reste peut-être pas par un autre processus qu'il faudrait chercher à expliquer les polyuries intenses qui annoncent d'ordinaire la convalescence de nos grandes maladies fébriles ; le rein, enflammé par les toxines qu'il a charge d'éliminer pendant toute la durée de la maladie, sécrète mal et ne laisse passer qu'une petite quantité d'urine et ce n'est que lorsqu'il est libéré de cette fonction élimi-

natoire supplémentaire que ses éléments se desquament et que se produit cette débâcle libératrice.

La cantharide peut donc avoir une action bienfaisante sur un rein enflammé ; c'est un médicament utile, indispensable même parfois, puisque nous le verrons donner des résultats dans des cas où la scille, la caféine, la théobromine même seront restées sans influence.

Ses effets bienfaisants sont connus du reste de toute antiquité ; elle était employée de préférence pour combattre l'anasarque et Hippocrate n'avait pas été sans remarquer la dysurie fréquente consécutive à son emploi et il conseillait de la combattre par des bains chauds et des boissons émollientes.

Dioscoride, Rhazès, Avicenne vantent aussi l'emploi de ce médicament dans le traitement de l'hydropisie.

Au XVII^e^ et au XVIII^e^ siècle l'usage en est interdit en Angleterre et on punit de la prison ceux qui persistent à l'employer.

Elle est reprise au commencement du XIX^e^ siècle ; on use et on abuse même du vésicatoire, ignorant la dose formidable de toxique que comporte ce topique, et on provoque naturellement de multiples néphrites expérimentales. Le médicament retombe de nouveau en discrédit. tant et si bien que lorsqu'en 1892 M. Lancereaux apporte à la tribune de l'Académie de médecine 36 cas heureux de néphrites aiguës guéries par la teinture de cantharides, il entend Dujar-

din-Beaumetz et Germain Sée protester violemment et traiter sa médication d'hérésie physiologique.

Entre temps pourtant Cassaët de Bordeaux s'était bien attaché à démontrer l'inocuité absolue de VI à XII gouttes de teinture de cantharides et la dose formidable de cantharidine que contenait un vésicatoire de dimensions moyennes (15 milligrammes environ).

Ce traitement ne fut pourtant pas abandonné par M. Lancereaux qui en avait obtenu déjà d'excellents résultats et dont il n'avait eu qu'à se louer.

Dans les cas, nous dit-il, en effet, où il existe de l'anasarque et des épanchements dans les cavités séreuses, quand le rein est congestionné, le mieux est de s'adresser à l'élément histologique spécialement affecté, c'est-à-dire à l'épithélium des tubes contournés dont la modification est le principal obstacle à la sécrétion urinaire et la cause des accidents d'auto-intoxication. L'expérimentation ayant appris que la cantharide a le pouvoir de modifier les cellules épithéliales des tubes urinifères, le choix de cet agent s'impose forcément. Une première fois, je prescrivis la teinture de cantharides à la dose de VI gouttes, puis de X et XII gouttes dans les vingt-quatre heures et, à ma grande satisfaction, les urines devinrent plus abondantes, l'anasarque disparut en quelques jours et chose plus surprenante, une guérison définitive s ensuivit après six mois au moins de maladie.

Chez une autre femme atteinte de néphrite gravi-

dique, ayant présenté déjà de nombreux accidents éclamptiques et présentant une anasarque généralisée il donne la teinture de cantharides à la dose de VII à X gouttes ; cette médication amena en peu de temps une polyurie intense allant jusqu'à 4 ou 5 litres et une disparition presque totale des œdèmes.

Nous pourrions citer en grand nombre les multiples observations des néphrites aiguës traitées et guéries par la teinture de cantharides : de tous temps il en a été publié ; M^lle^ Myszynska y a consacré toute sa thèse. Mais nous préférons nous arrêter aux faits les plus récents.

Tout dernièrement, en effet, M. Lancereaux a publié plusieurs observations où il fait ressortir l'action bienfaisante qu'il a pu retirer de la teinture de cantharides dans des cas de néphrites épithéliales.

Dans un premier cas il s'agit d'une fillette de huit ans en convalescence de scarlatine. Elle ne présente aucune altération organique, sauf du côté des reins où l'examen des urines décèle un précipité albumineux ; celles-ci sont en outre notablement diminuées de quantité et l'examen microscopique y décèle des hématies, des leucocytes, des épithéliums canaliculaires altérés et des cylindres granuleux et hyalins.

Cette enfant soumise au régime lacté et à l'action des diurétiques : théobromine, lactose et digitale ne présente au bout de plusieurs jours aucune amélioration, ses urines oscillent toujours entre 50 et 250 centimètres cubes au maximum par vingt-quatre heures.

L'œdème apparaît du côté des paupières et des membres inférieurs.

L'anurie persistante l'exposant d'un jour à l'autre à des accidents urémiques, il lui est administré tout d'abord I goutte de teinture de cantharides : la quantité des urines monte immédiatement à 600 gr. Les jours suivants la malade prend II gouttes de teinture et l'urine monte successivement à 1.400 puis 2.000 gr. : au bout de cinq jours la médication est arrêtée.

L'état général très altéré jusque-là s'améliore depuis cette date, et la maladie évolue peu à peu vers la guérison qui est complète à l'heure actuelle.

Dans un autre cas un jeune garçon atteint d'une néphrite *a frigore* présente à l'examen des urines une énorme quantité d'albumine, 16 grammes environ par vingt-quatre heures et la quantité d'urine émise n'était que de 400 centimètres cubes. Il a été soumis à tous les régimes, lacté, déchloruré, opothérapique, rien n'y a fait. On lui administre des diurétiques : ses urines n'augmentent pas de volumes.

Soumis à l'action de la teinture de cantharides (V gouttes), il voit immédiatement son état s'améliorer et la quantité des urines s'élever à 750 grammes. Au bout de quelques jours la diurèse était portée à 3.000 centimètres cubes et le malade n'avait jamais absorbé plus de XII gouttes de teinture de cantharides par vingt-quatre heures.

Chez deux autres malades cités encore par M. Lancereaux et atteints de néphrite épithéliale, la même médication est instituée après échec de toutes les

autres et les résultats obtenus sont les mêmes : augmentation de la quantité des urines, disparition des œdèmes et de l'albumine.

Ces faits se passent de commentaires et le temps est passé où la communication de M. Lancereaux soulevait des tempêtes de protestations à l'Académie de médecine. Evidemment, la médication cantharidienne a été la cause de multiples accidents ; mais nous le répétons encore, ces accidents étaient dus à l'ignorance des médecins qui l'utilisaient. Malgré la communication de M. Cassaët de Bordeaux qui démontrait qu'à la confection d'un vésicatoire de dimensions restreintes il était nécessaire d'utiliser de 3 à 4 grammes de poudre de cantharides ; on n'en continuait pas moins à employer cette médication à tort et à travers et c'était là l'unique cause du discrédit de la teinture de cantharides. Mais il a été démontré que jamais la dose thérapeutique minime de VI à XII gouttes n'avait amené d'accidents ; loin de là au contraire, cette médication a sauvé bien des malades chez qui les accidents urémiques étaient imminents.

Il est parfaitement logique du reste de parer à ces accidents d'insuffisance urinaire, par l'emploi d'un agent qui ait une action spécifique sur les épithéliums des tubes urinifères ; ce sont eux en effet qui par leur inflammation sont l'origine de l'anurie ; il faut donc produire sur ces éléments une révulsion qui facilite la prolifération des cellules nouvelles.

Ces conditions sont parfaitement remplies par la

teinture de cantharides. Ce n'est donc pas un médicament à bannir de la thérapeutique, mais à réhabiliter comme l'a fait M. Lancereaux.

Il suffit d'en réglementer l'usage.

Traitement des néphrites par le mercure

Nous ne nous étendrons pas trop longuement sur les usages thérapeutiques qui ont été faits des sels de mercure dans le traitement des néphrites. Nous avons entendu traiter la médication cantharidienne de médication incendiaire ; que pourrait-on dire de celle-ci, vu la toxicité très élevée des produits employés.

Il n'en est pas moins vrai qu'elle a été et se trouve encore en usage. Le calomel n'a-t-il pas en effet des propriétés diurétiques.

Nous voyons en effet de Renzi donner ce médicament à la dose de o gr. 60 à o gr. 80 par jour et cela pendant trois jours consécutifs. Suivant lui ce traitement excellent contre l'hydropisie provoque une diurèse abondante.

Broadbent conseille des doses modérées de mercure pour faire disparaître les dernières traces d'albumine de la néphrite aiguë fébrile.

Cette médication est recommandée par Millard de New-York. Les pilules bleues qui contiennent une notable quantité de mercure sont employées couramment comme diurétiques.

Brault après avoir passé en revue les divers diuré-

tiques utilisés dans le traitement des néphrites dit à propos des sels mercuriels : « ceux-là ont une action plus complexe et ce sont de véritables résolutifs des inflammations rénales. »

Evidemment, on nous objectera contre cette médication qu'elle n'a donné que des résultats sinon négatifs, tout au moins passagers ; si l'on veut bien se donner la peine de passer en revue les diverses médications qu'on a utilisées contre les néphrites, on verra qu'on se trouve la plupart du temps désarmé.

C'est pourquoi après avoir tout essayé, on se trouve parfois amené à utiliser ces agents médicamenteux qui ont une action irritante directe sur le rein et qui sont considérés d'ordinaire comme nocifs pour cet organe.

Souvent on arrive à des résultats surprenants ; les exemples que nous avons relatés plus haut nous semblent suffisamment probants pour que nous n'ayons pas à y revenir.

Il n'y a donc pas à s'étonner d'un traitement semblable, quoiqu'il semble paradoxal. Il est curieux en effet de voir utiliser de pareils médicaments au traitement des néphrites alors qu'on est habitué à les voir en provoquer. Mais c'est précisément la seule raison pour laquelle nous les utilisons ; si ces agents thérapeutiques n'avaient en effet aucune action sur le rein, nous n'aurions rien à en tirer : c'est cette action irritante qui fait leur valeur. Le tout est de savoir l'appliquer à propos et avec mesure.

Traitement des néphrites par le gamir

M. Robinson a bien voulu nous fournir quelques observations très intéressantes sur l'usage qu'il a pu faire de ce médicament dont l'action nous semble absolument analogue à celle de la cantharide.

OBSERVATION I

Néphrite hématurique

D... trente-cinq ans, marié à vingt-deux ans, père de trois enfants bien portants (un quatrième serait mort à onze jours d'une méningite). Il a été exempté du service militaire pour des palpitations cardiaques (?) dit-il : il n'a aucune maladie sérieuse dans ses antécédents : ni blennorragie, ni syphilis. Il boit trois à quatre litres de vin blanc par jour.

Sa maladie actuelle date d'il y a sept ans. A cette époque en effet, il eut une hématurie subite suivie d'une rétention de vingt-quatre heures. « Son médecin, dit-il, lui retira alors de la vessie neuf bols d'urine sanguinolente contenant des caillots. »

En 1902, la cystoscopie est pratiquée et M. Legueux croyant avoir à faire à une tumeur fait une laparotomie sous-ombilicale et une cystostomie.

Le malade fait par la suite une infiltration urinaire grave.

Le professeur Guyon lui ordonne des lavages à l'eau oxygénée.

Pendant deux ans on est obligé de lui placer une sonde à demeure ; consécutivement à tout cela il se forme une fistule qui ne se ferme qu'au bout d'un an. Sa plaie cicatrisée le malade sort et quitte l'hôpital à peu près guéri.

En 1907, nouvelle hématurie qui celle-là ne dure qu'un jour. L'examen des urines pratiqué par la suite décèle la présence d'albumine ; les membres inférieurs étant légèrement œdématiés; le malade est soumis au régime lacté.

5 août 1909. — Le malade est pris d'une forte céphalalgie ses paupières sont enflées : son rein droit est gros et sensible.

Les urines renferment 2 grammes d'albumine et l'examen microscopique décèle la présence de cylindres hyalins.

Le malade prend un cachet de 50 centigrammes de scammonée puis on lui administre 6 grammes de gamir dans les vingt-quatre heures.

6 août. — Les urines sont augmentées de quantité : le taux de l'albumine descend à 1 gr. 10.

7 août. — Les œdèmes des paupières et des membres inférieurs ont notablement diminué, on continue l'administration du gamir.

10 août. — Les œdèmes sont complètement disparus et on ne trouve plus que des traces d'albumine.

Aujourd'hui le malade est complètement rétabli et il vaque à ses affaires, quoique exerçant le dur métier de soldeur de marchandises qui l'oblige à rester debout toute la journée.

OBSERVATION II

Néphrite infectieuse

M. N... B..., trente ans, coupeur chez un tailleur est atteint d'une rougeole concrète, lui a-t-on dit à l'hospice d'Auber villiers.

Par la suite il présente une adénite suppurée du cou et de la région mammaire droite.

Les membres inférieurs étant enflés, on examine ses urines. Celles-ci présentent 6 grammes d'albumine (sérine) par litre.

Le malade est soumis au régime lacto-végétarien ; on lui permet même un peu de viande blanche. Il lui est administré en outre le 5 mai 1909 3 grammes de gamir.

13 mai. — Il n'y a plus que 1 gr. 80 d'albumine dans les urines : la diurèse est abondante et les œdèmes ont disparu.

Le malade prend 6 grammes de gamir par jour.

15 juin. — Les urines ne contiennent plus que 0 gr. 50 d'albumine.

1er août. — La guérison est complète.

Le malade est depuis au régime normal et n'a pas présenté de traces d'albumine.

OBSERVATION III

Pyélonéphrite

X..., de la maison Dubois, soixante-quinze ans, est porteur d'une grosse hernie ombilicale. Il a une pyélonéphrite. Il urine à peine 500 grammes par vingt-quatre heures.

On lui administre 10 grammes de gamir. Le lendemain on arrive à recueillir 1.500 grammes d'urine, le malade en ayant évacué une grande partie dans son lit.

Le dépôt muco-purulent avait diminué des trois quarts.

Malheureusement le malade est sorti et n'a pu être suivi.

OBSERVATION IV

Pyéolonéphrite

A. P..., vingt-sept ans, a été vu par trois médecins, dont l'un a porté le diagnostic d'appendicite et lui a proposé l'intervention chirurgicale.

Les urines n'ayant pas été vues, nous les examinons et nous y trouvons les trois couches classiques : pus, muco-pus et couche superficielle trouble.

Le malade ayant déjà souffert de crises de coliques néphrétiques, nous pensons à une pyélo-néphrite d'origine calculeuse.

Le malade prend 1 gramme de gamir toutes les heures : les jours suivants l'urine devient claire.

Néanmoins nous constatons plusieurs graviers de phosphates et d'oxalates de chaux.

Le traitement a été suivi pendant une quinzaine de jours et le malade se porte bien depuis.

La pyélo-néphrite a rétrocédé.

OBSERVATION V

Néphrite aiguë

R. D..., dix-neuf ans, bourrelier de son état dans le département de Seine-et-Marne, a été examiné à l'hôpital civil de Melun. Souffrant à cette époque d'une douleur assez vive dans la fosse iliaque droite et la région lombaire, on lui diagnostique une appendicite.

Nous demandons au malade si ses urines ont été examinées : sur sa réponse négative nous le faisons uriner immédiatement

Ses urines fortement colorées donnent au bout de vingt-quatre heures un dépôt considérable.

Il s'agit manifestement d'une néphrite aiguë.

1er août. — Il lui est administré 1 gramme de gamir toutes les heures : il en prend en tout 12 grammes.

2 août. — Le malade ne souffre plus et ses urines sont claires.

Depuis nous avons eu l'occasion de revoir ce malade qui reste complètement guéri.

OBSERVATION VI

Mme N. S..., trente-six ans vient me consulter pour des troubles urinaires.

Les urines examinées donnent les résultats qui suivent.

Dépôt d'acide urique et d'urates;

Réaction de la murexide ;

Densité : 1027 ;

Pas d'albumine ni de sucre.

Le cathétérisme urétéral a été pratiqué par M. Georges Luys qui a passé le n° 7 à gauche, le n° 5 à droite.

M. Mauté qui a examiné les urines séparées a trouvé pour :

	Rein droit	Rein gauche	Vessie
Volume.....	16 cmc.	11 cmc.	
Aspect.....	clair.	Clair.	
Δ.....	1055.	1076,	1084.
Indice de réfraction à 17,5..	1.341.332.	1.342.256.	1.342:522.
Urée o/oo....	13.80.	12.10	14.25.
Albumine....	Traces correspondant au sang trouvé dans le dépôt	O	O.

Examen histologique du sédiment

Rein droit	Rein gauche
1° Globules rouges assez nombreux ; 2° Leucocytes dans la proportion des globules sanguins ; 3° Cellules vésicales en quantité moyenne.	Cellules vésicales en quantité moyenne.

Vessie

Rares cellules vésicales.

D'après cet examen nous passons le diagnostic de lithiase urinaire avec pyélo-néphrite à droite, car six mois après

l'examen de MM. Luys et Mauté nous avons trouvé du mucopus dans l'urine.

20 mai 1909. — La malade prend 1 gramme de gamir toutes les heures, environ 10 à 15 grammes par jour.

25 mai. — Les urines sont claires, la miction facile et la diurèse abondante.

Cependant la malade continue à souffrir et cette fois-ci elle évacue du sable intestinal.

L'examen coprologique a en effet décelé des sels de chaux et de magnésie en assez grande quantité.

La pyélo-néphrite n'a néanmoins pas reparu.

Il est donc hors de doute après les faits que nous venons d'exposer, que la cantharide et le gamir auxquels se sont bornés nos essais personnels, sont capables de rendre les plus grands services dans le traitement des néphrites.

Laissant de côté l'intérêt thérapeutique que peuvent présenter ces diverses substances, nous allons nous efforcer de mettre en lumière le mécanisme de leur action bienfaisante, mais pourtant inattendue, si l'on songe aux lésions que détermine leur contact avec des éléments sains.

Il semble en effet paradoxal de voir appliquer au traitement des néphrites des substances capables d'en provoquer.

Si l'on veut bien maintenant se reporter à ce que nous avons dit d'après Retterer et autres auteurs partisans de sa manière de voir au sujet du mécanisme de la sécrétion rénale, l'on se rappellera les trois

temps dont elle est faite au niveau des épithéliums tubulaires : 1° tuméfaction des cellules qui oblitèrent parfois complètement la lumière des tubes : la sécrétion est suspendue; 2° fonte cellulaire élargissant le calibre intérieur des tubes, dont les parois sont ici constituées par des cellules aplaties ; ils sont encombrés de débris cellulaires : il y a sécrétion ; 3° régénération cellulaire.

Or, et c'est là ce que nous voudrions faire ressortir, ces diverses modifications de l'aspect de la cellule, ces variations morphologiques, en un mot, ces physionomies successives d'une cellule épithéliale normale au cours de l'évolution qu'elle subit physiologiquement en vue d'assurer la fonction secrétoire, peuvent être exactement reproduites par une administration appropriée des substances qui nous occupent.

Une dose minime, variable bien entendu suivant le coefficient toxique de chacune, ne détermine que des lésions restreintes : gonflement des cellules formant la paroi des tubes urinipares ; amincissement de leur bordure en brosse qui bombe dans la lumière des tubes, augmentation de volume des noyaux, rétrécissement des espaces intertubulaires : en un mot, tuméfaction trouble.

Vient-on à augmenter la dose du toxique en expérience, l'on constate alors des phénomènes inflammatoires plus importants : la membrane qui borde l'extrémité interne des cellules et la bordure en brosse ne sont plus visibles.

Des brèches en forme d'un coin dont l'extrémité serait dirigée vers la partie basale des cellules, entament l'intégrité de leur cytoplasma qui apparaît alors beaucoup plus clair, hyalin, avec des vacuoles nombreuses.

Les cellules ont diminué de hauteur, et la lumière des tubes agrandie, laisse voir à leur intérieur soit un exsudat réticulé, soit des masses granuleuses amorphes, restes de la désintégration cellulaire : il y a une sorte de fonte des éléments histologiques ; il y a desquamation.

Il résulte de ceci un fait capital : à savoir que l'action de ces substances varie essentiellement suivant la dose employée, notion qui éclaire bien des points que l'on trouve obscurs de prime abord lorsque l'on veut pénétrer le mécanisme intime de leur action, telle cette bizarrerie signalée par M. Robinson à propos du gamir et vérifiée par nous-même à la suite de nos expériences avec la cantharide : une dose modérée de l'une de ces substances détermine chez un individu dont les reins sont sains une diminution de la quantité des urines, alors qu'administrée à un individu porteur de lésions épithéliales et d'oligurie consécutive, elle provoquera, au contraire, de la diurèse. Cette constatation ne manqua pas de nous paraître digne de remarque, car, qui peut le plus, peut le moins, et un agent modificateur de la sécrétion capable de déterminer une hausse du taux des urines émises par un rein malade devrait à plus

forte raison produire les mêmes effets sur des éléments non lésés.

Or, en transcrivant sous une forme d'apparence algébrique le fait expérimental que nous venons de dire, l'on arrive à une conclusion inattendue comme on va le voir par ces quelques formules qui ne sont du reste, que la traduction littérale d'un raisonnement fort simple.

Représentons en effet par la lettre D la substance employée. Les deux lettres RS seront synonymes de rein sain et les deux lettres RM correspondront à la notion rein malade.

Nous dirons alors :

$$RS + D = \text{oligurie}$$

mais nous avons admis d'autre part que

$$RM = \text{oligurie}$$

nous aurons donc

$$RS + D = RM$$

ce qui est parfaitement exact, puisque nous savons que ces substances provoquent sur le rein sain des lésions de néphrite.

Or, comme nous l'avons vu précédemment :

$$RM + D = \text{polyurie}$$

Si nous remplaçons RM par son équivalent RS + D nous obtiendrons.

$$(RS + D) + D = \text{polyurie}$$

Ainsi donc, en interprétant cette formule, nous voyons qu'alors qu'une seule dose détermine de

l'oligurie, une seconde dose ajoutée à la première, loin d'exagérer cette oligurie, détermine au contraire le phénomène inverse : il est possible, croyons-nous, d'expliquer physiologiquement le pourquoi de ce fait rigoureusement conforme à l'expérience.

En effet, une réaction inflammatoire n'est par autre chose qu'un « cas particulier de la digestion intra-cellulaire ». (Chantemesse.)

Vienne donc un agent irritant au contact des cellules épithéliales comme c'est le cas et celles-ci y répondront par leur façon ordinaire de réagir : gonflement, tuméfaction ; ce n'est là d'ailleurs que le début de leur réaction, mais c'est à cela qu'elle se bornera si la quantité du toxique mise en jeu est minime et nous constaterons alors des tubes urinipares à lumière étroite, parfois très rétrécie ; les cellules qui bordent cette lumière seront hautes, tuméfiées, l'on aura en un mot la reproduction exacte de ce qui se passe au niveau d'un tube normal à la période de non sécrétion, et l'on conçoit aisément que dans ces conditions, il y ait oligurie ou même anurie.

Si, maintenant, l'on continue l'action du toxique en administrant une dose nouvelle nous allons nécessairement pousser plus loin le processus inflammatoire qui se traduira par une fonte, une desquamation de ces éléments épithéliaux primitivement enflammés. L'on comprendra alors pourquoi nous avons polyurie car, de même que tout à l'heure, nous nous trouvions avoir affaire à des modifications identiques à celles observées sur des épithéliums nor-

maux dont l'activité sécrétoire est suspendue, de même nous nous trouvons ici en face de processus morphologiques, qui sont précisément caractéristique du moment sécrétoire, dans le cycle évolutif normal de l'épithélium glandulaire. Il est facile d'expliquer ainsi, comment une irritation portée sur des reins affectés de lésions épithéliales provoque un rétablissement de leur fonction ralentie ou suspendue.

Un fait d'expérience courante, peut d'ailleurs être invoqué en faveur de cette manière de voir : l'on connaît en effet les débâcles urinaires qui suivent certaines grandes maladies fébriles, la typhoïde par exemple, et dont elles annoncent le déclin ; or, n'est-il pas possible d'admettre que ce n'est là que le stade terminal de la réaction inflammatoire de l'épithélium rénal, qui, surchargé de toxines se desquame et les entraîne dans sa chute, des éléments jeunes issus de l'assise génératrice basale venant incessamment remplacer les cellules expulsées.

Certes, il ne faudrait pas exagérer, ni pousser à l'extrême, cette conception du mécanisme des diurétiques, dits irritants ; il est évident que pour produire des effets bienfaisants, il faut mesurer avec attention la portée de leur action.

Nous reconnaissons donc volontiers qne les accidents sont possibles avec ces agents, et cela proportionnellement à leur coefficient de toxicité. Mais il en est bien un peu de même pour tous les médicaments qui sont tous plus ou moins toxiques.

C'est donc uniquement une question de doses. Une dose massive amènera une destruction globale de l'épithélium et des lésions parfois irrémédiables comme nous l'avons vu à propos de l'intoxication mercurielle.

Mais prenons le diurétique type, la théobromine, qui jouit d'une faveur justement méritée du reste ; il ne faut pas s'imaginer que c'est un médicament absolument anodin.

Dalous et Serre dans un travail important ont étudié la question : Nous avons répété leurs expériences et nous avons sur les coupes faites par nous la réalisation exacte de leur description. Nous nous permettrons toutefois, eu égard à leur autorité, de leur laisser la parole, nous réservant seulement d'en tirer certaines conclusions. « Chez l'animal en diurèse provoquée, nous disent-ils, on constate que dans un grand nombre de tubes, le protoplasma des cellules épithéliales apparaît plus clair : cet aspect est dû à l'écartement des bâtonnets : d'autres tubes se font remarquer par leur lumière élargie, régulière, et par l'aplatissement des épithéliums. Chez l'animal normal les tubes à épithélinm clair, ceux à lumière élargie existent, mais en petit nombre. L'étude cytologique permet de constater dans l'épithélium des tubes contournés du rein, des modifications portant sur les corps cellulaires, la bordure en brosse et le noyau. Ces modifications se présentent à des degrés croissants de l'animal normal à l'animal en diurèse

aqueuse et en diurèse médicamenteuse (théobromine).

Dans les régions sus et juxta-nucléaires, le protoplasma devient plus clair et parsemé de granulations, en même temps la cellule se gonfle. Dans la région basale, les bâtonnets s'écartent et sont refoulés, tassés ; vers la lumière la bordure en brosse bombe fortement en même temps qu'elle s'amincit.

Le noyau est moins régulièrement arrondi, il est ridé, comme flétri ; sa chromatine modifiée présente moins d'affinité pour les colorants.

On trouve des cellules dans lesquelles la bordure en brosse réduite à une fine membrane s'est rompue : le noyau et les granulations protoplasmiques sont tombés dans la lumière des tubes.

Comme conséquences des phénomènes que nous venons de décrire, on observe dans le revêtement épithélial des tubuli de véritables brèches.

L'élimination épithéliale peut être exagérée et aboutir à une véritable desquamation (absorption prolongée de théobromine), on peut voir des cellules demeurées en place et complètement isolées, toutes celles qui leur étaient contiguës ayant disparu.

Dans les tubes contournés qui ont été le siège des modifications précédentes, l'épithélium est bas, pauvre en noyaux, strié de bâtonnets de la basale à la bordure en brosse, dont les cils sont très longs.

Nous ajouterons enfin qu'au cours des diurèses provoquées, nous avons observé l'aplatissement de

l'épithélium strié et l'élargissement de la lumière des tubes contournés.

Ces variations ne sont pas dues au seul passage des liquides (lapins au régime humide comparés à des lapins ayant absorbé de la théobromine). Nous ferons remarquer en outre que la circulation rénale ne paraît pas modifiée à la suite d'ingestion de théobromine : jamais il n'y a de phénomènes de congestion. L'aspect spécial de l'épithélium des tubuli consorti relève donc d'une action spécifique du médicament.

Chez des animaux intoxiqués par de fortes doses de théobromine ils ont trouvé à l'examen microscopique du rein un noyau flétri et se colorant mal ; d'autres fois le protoplasme n'est plus strié, il est homogène, vitreux, la bordure ou brosse ne prend plus la fuschine.

Chez des animaux soumis à l'influence prolongée de la théobromine, ils trouvèrent des zones claires espacées entre les zones normales ; ces zones claires correspondaient à des vacuoles consécutives à la chute de certains éléments.

Les expériences auxquelles nous nous sommes livré nous ont permis d'arriver à des résultats sensiblement analogues. Nous avons donné aux animaux en expériences (rats blancs) de fortes doses de théobromine de façon à déterminer chez eux des accidents toxiques, s'il était possible. Les animaux au lieu d'avoir une augmentation de la quantité des urines ont vu leur sécrétion urinaire suspendue.

A l'examen microscopique nous avons trouvé des lésions correspondant à cette suspension de la fonction urinaire. Les tubes contournés étaient absolument obstrués par des cellules énormes, et à l'intérieur desquelles on remarquait une prolifération intense ; les noyaux excessivement nombreux traduisaient le travail excessif que fournissaient à ce moment les assises épithéliales. Du côté des glomérules nous remarquions une légère congestion d'ordre secondaire probablement, et consécutive à l'obstruction primitive des tubes contournés.

C'était là en somme une reproduction assez fidèle des résultats que nous avions obtenu, en soumettant des animaux à l'action de la cantharide ou du gamir. La prolifération y semblait pourtant un peu moins intense que celle provoquée par l'ingestion de ces deux dernières substances ; l'action stimulante de la théobromine, étant en effet moins intense que celle de la cantharide ou du gamir, il est logique d'admettre que les phénomènes réactionnels qu'elle provoque soient moins apparents ; mais il ne nous en semble pas moins indéniable qu'il existe une analogie très marquée entre les divers processus que détermine sur l'élément rénal le passage de ces substances, quelles qu'elles soient.

Cette action de la théobromine n'est donc pas autre que celle déterminée par ces substances considérées comme néphrotoxiques, et qui le sont du reste, mais qui inspirent toutefois des craintes mal fondées.

Il n'y a pas diurèse en effet s'il n'y pas irritation et par suite réaction inflammatoire, phénomènes demandant sans nul doute à être conduits, mesurés mais qui sont inéluctables parce qu'ils représentent l'essence même de la diurése objet de ces médicaments.

C'est donc une erreur de craindre exagérément cette action irritante sur l'épithélium rénal, car l'évolution physiologique de cet épithélium se résume en un processus, qui n'est autre que celui déterminé par ces agents irritants. Ce qui revient à dire, que dans ce cas spécial, l'irritation, considérée dans son mécanisme le plus intime, ne fait pas autre chose que réveiller la fonction ralentie, en se substituant à l'activité cellulaire qui en temps normal doit suffire à l'assurer.

CONCLUSIONS

1° Certaines substances médicamenteuses ont une action élective sur les éléments épithéliaux des tubes contournés du rein par lesquels elles s'éliminent ;

2° Le processus éliminatoire est sensiblement le même pour toutes ces substances et les lésions anatomo-pathologiques qu'elles déterminent sont identiques ;

3° Nous basant sur les théories actuelles qui font du rein « une glande holocrine dont les cellules se détruisent dans l'acte sécrétoire et où la figure histologique de l'excrétion urinaire est représentée par la chute de la cellule rénale » nous nous croyons autorisés à dire que les substances précitées, données à dose excessive, détruisent immédiatement les épithéliums, ou leur demandent tout au moins un travail éliminatoire auquel ils ne peuvent pas suffire. Mais nous concluons d'autre part qu'il existe pour chacune de ces substances une dose thérapeutique à déterminer, laquelle par une simple action stimulante exercée sur l'épithélium, ne fera qu'activer ou réveiller la fonction urinaire ralentie ou suspendue.

Vu : le Président de la thèse
PIERRE MARIE

Vu : le Doyen
LANDOUZY

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris
L. LIARD

Cantenot

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

Lancereaux. — Atlas d'anatomie pathologique.

— Albuminurie et diabète. Bulletin de l'Académie de médecine, 1905.

— Etude clinique sur la pathogénie et la séméiologie de l'albuminurie. Journal de médecine interne, 1905.

— Etude clinique sur la pathogénie et la séméiologie des albuminuries. Annales des maladies des organes génito-urinaires, 1905.

Cornil et *Brault.* — Journal de l'anatomie, 1883.

Brault. — Th. de Paris, 1881.

Cornil et *Brault.* — Journal de l'anatomie, 1884.

Lancereaux. — Dictionnaire des sciences médicales. Art. Rein.

Rayer. — Maladies des reins.

— Pyélite subaiguë et cantharide. Bullet. thérapeutique, 1852.

— Catarrhe vésical modifié par la teinture de cantharides. Bull. thérap., 1851.

Faivre. — Emploi de la cantharide à l'intérieur. Th. de Paris, 1865.

Germont. — Th. de Paris, 1883.

Dourif. — Th. de Paris, 1849.

Cornil et *Brault.* — Journal d'Anatomie et de Physiologie, 1880.

Chauffard. — La néphrite par le sublimé. Semaine médicale, 1905.

Retterer. — Contribution expérimentale à l'étude du rein. Comptes rendus de l'Association des Anatomistes de Bordeaux, 1906.

Policard. — Th. de Lyon, 1903.

Dalons et *Serre.* — Société de Biologie, 1906.

— Etude des variations morphologiques subies par l'épithélium rénal sous l'influence de la théobromine. Journal de Physiologie et de Pathologie générale. janvier 1907.

Simon. — Contribution à l'étude de la sécrétion rénale. Comptes rendus de la Société de Biologie, série XV.

— Journal d'Anatomie et de Physiologie, t. XV.

Scheel. — Semaine médicale, 8 janvier 1908.

Renaut. — Bulletin de l'Académie de Médecine du 22 décembre 1903.

Retterer et *Tilloy.* — Structure du rein oligurique. Société de Biologie, 1906.

Rathery. — Thèse de Paris, 1905.

Theorari. — Journal d'anatomie et de physiologie, t. XXXVI.

Lamy, *Rayer* et *Rathery.* — Etude de la diurèse. Journal de physiologie et de pathologie générale, 1906.

Castaigne et *Rathery.* — Lésions expérimentales du rein. Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique, t. IV.

Cornil et *Toupet.* — Karyokynèse des cellules épithéliales. Bulletin de l'Académie des Sciences de Paris, 1875 et 1877.

Richet (Ch.). — Recherches expérimentales sur la polyurie. Archives des Annales de physiologie, 1880.

— Action diurétique de la caféine. Revue des sciences médicales.

— Sur la sérothérapie des néphrites. Semaine médicale du 14 octobre 1908 et du 18 novembre 1908.

Fiessinger (Noël). — Lésions rénales au cours de l'intoxication mercurielle. Journal de physiologie et de pathologie générale, mai 1907.

Miozynska (M^lle^). — Thèse de Paris, 1898.

Lancereaux. — Cliniques médicales.

Huchard et *Fiessinger*. — Journal des praticiens, n° 40.

Mouricand et *Policard*. — Presse médicale du 25 décembre 1906.

Le Noir et *Camus*. — Intoxication mercurielle. Société médicale des Hôpitaux, 11 janvier 1906.

Mouisset et *Moricand*. — Journal de physiologie et de pathologie générale, 15 mars 1906.

Rendirdjy. — Journal de médecine et de chirurgie pratiques, 25 août 1909.

Sannier et *Robinson*. — Semaine médicale, 1909, p. 502.

Imp. de la Faculté de Médecine, Henri Jouve, 15, rue Racine, Paris

194

THESE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE